

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 07 SEP. 2004

DOCUMENT DE PRIORITÉ

**PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété Industrielle
Le Chef du Département des brevets

Mitteil

Martine PLANCHE

**INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE**

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpl.fr



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08
Téléphone: 01 53.04.53.04 Télécopie: 01.42.94.86.54

Code de la propriété intellectuelle-livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

| | |
|--|---|
| DATE DE REMISE DES PIÈCES: 06 Août 2003 - N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL: 0350403 - DÉPARTEMENT DE DÉPÔT: Paris 75 - DATE DE DÉPÔT: 0350403 - | Alain MICHELET CABINET HARLE ET PHELIP 7 rue de Madrid 75008 PARIS France |
| Vos références pour ce dossier: Q421FR | |

| 1 NATURE DE LA DEMANDE | | | | | | | |
|--|--|----------------------|------|----|--|--|--|
| Demande de brevet | | | | | | | |
| 2 TITRE DE L'INVENTION | | | | | | | |
| | COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOLIDE DISPERSIBLE ET/OU ORODISPERSIBLE NON PELLICULEE CONTENANT AU MOINS LE PRINCIPE ACTIF METFORMINE, ET PROCEDE DE PREPARATION. | | | | | | |
| 3 DECLARATION DE PRIORITE OU REQUETE DU BENEFICE DE LA DATE DE DEPOT D'UNE DEMANDE ANTERIEURE FRANCAISE | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pays ou organisation</th> <th>Date</th> <th>N°</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"> </td> </tr> </tbody> </table> | Pays ou organisation | Date | N° | | | |
| Pays ou organisation | Date | N° | | | | | |
| | | | | | | | |
| 4-1 DEMANDEUR | | | | | | | |
| Nom Rue Code postal et ville Pays Nationalité Forme juridique | SARL GALENIX INNOVATIONS Allée des Palanques 33127 SAINT-JEAN D'ILLAC France France Société à responsabilité limitée | | | | | | |
| 4-2 DEMANDEUR | | | | | | | |
| Nom Rue Code postal et ville Pays Nationalité Forme juridique | PHARMINNOVATION 2 Allée du Doyen Brus 33600 PESSAC France France Société à responsabilité limitée | | | | | | |

| | | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------------|--------|-----------------|
| 5A MANDATAIRE | | | | |
| Nom | MICHELET | | | |
| Prénom | Alain | | | |
| Qualité | CPI: bm [92-1176, Pas de pouvoir | | | |
| Cabinet ou Société | CABINET HARLE ET PHELIP | | | |
| Rue | 7 rue de Madrid | | | |
| Code postal et ville | 75008 PARIS | | | |
| N° de téléphone | 33 1 53 04 64 64 | | | |
| N° de télécopie | 33 1 53 04 64 00 | | | |
| Courrier électronique | cabinet@harle.fr | | | |
| 6 DOCUMENTS ET FICHIERS JOINTS | | Fichier électronique | Pages | Détails |
| Texte du brevet | | textebrevet.pdf | 35 | D 28, R 6, AB 1 |
| 7 MODE DE PAIEMENT | | | | |
| Mode de paiement | | Prélèvement du compte courant | | |
| Numéro du compte client | | 607 | | |
| 8 RAPPORT DE RECHERCHE | | | | |
| Etablissement immédiat | | | | |
| 9 REDEVANCES JOINTES | | Devise | Taux | Quantité |
| 062 Dépôt | | EURO | 0.00 | 1.00 |
| 063 Rapport de recherche (R.R.) | | EURO | 320.00 | 1.00 |
| 068 Revendication à partir de la 11ème | | EURO | 15.00 | 11.00 |
| Total à acquitter | | EURO | | 485.00 |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

Signé par

Signataire: FR, Cabinet Harle et Phelip, A. Michelet

Emetteur du certificat: DE, D-Trust GmbH, D-Trust for EPO 2.0

Fonction

Mandataire agréé (Mandataire 1)

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITE****Réception électronique d'une soumission**

Il est certifié par la présente qu'une demande de brevet (ou de certificat d'utilité) a été reçue par le biais du dépôt électronique sécurisé de l'INPI. Après réception, un numéro d'enregistrement et une date de réception ont été attribués automatiquement.

Demande de brevet : X

Demande de CU :

| | | |
|---|-----------------------------------|--|
| DATE DE RECEPTION | 6 août 2003 | Dépôt en ligne: X Dépôt sur support CD: |
| TYPE DE DEPOT | INPI (PARIS) - Dépôt électronique | |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUE PAR L'INPI | 0350403 | |
| Vos références pour ce dossier | Q421FR | |

DEMANDEUR

| | |
|-----------------------------|--------------------------|
| Nom ou dénomination sociale | SARL GALENIX INNOVATIONS |
| Nombre de demandeur(s) | 2 |
| Pays | FR |

TITRE DE L'INVENTION

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOLIDE DISPERSIBLE ET/OU ORODISPERSIBLE NON PELLICULEE
CONTENANT AU MOINS LE PRINCIPE ACTIF METFORMINE, ET PROCEDE DE PREPARATION.

DOCUMENTS ENVOYES

| | | |
|-----------------------------|----------------------------|-----------------|
| package-data.xml | ValidLog.PDF | fee-sheet.xml |
| FR-office-specific-info.xml | application-body.xml | textebrevet.pdf |
| Requetefr.PDF | indication-bio-deposit.xml | request.xml |

EFFECTUE PAR

| | |
|--|---|
| Effectué par: | A. Michelet |
| Date et heure de réception électronique: | 6 août 2003 15:40:37 |
| Empreinte officielle du dépôt | 3C:75:F8:00:F7:BB:DD:20:C6:08:BC:1A:94:98:40:86:CF:CF:8A:72 |

/ INPI PARIS, Section Dépôt /

SIEGE SOCIAL
INSTITUT 26 bis, rue de Saint Petersbourg
NATIONAL DE 75800 PARIS cedex 08
LA PROPRIETE Téléphone : 01 53 04 53 04
INDUSTRIELLE Télécopie : 01 42 93 59 30

DOMAINE DE L'INVENTION

La présente invention se rapporte au domaine de la mise au point de compositions pharmaceutiques solides à base du principe actif metformine, plus spécifiquement sous la forme de comprimés dispersibles ou orodispersibles à désagréation rapide.

ETAT DE LA TECHNIQUE

Le 1,1-diméthylbiguanide, dont la Dénomination Commune Internationale (DCI) est Metformine, est un composé qui induit simultanément une diminution de la production de glucose et une augmentation de sa consommation par l'organisme. La metformine est aussi connue pour inhiber la lipolyse. La metformine est utilisée en thérapeutique comme principe actif normoglycémiant ou hypoglycémiant. En particulier, la metformine est utilisée couramment pour le traitement de l'hyperglycémie, du diabète non insulino-dépendant, associé ou non à une obésité, et éventuellement aussi du diabète insulino-nécessitant ou encore du diabète insulino-dépendant.

La metformine peut être présentée sous la forme d'un sel. Le brevet américain n° US 3,174,921 décrit divers sels de metformine, tels que les sels de phosphate, sulfate, chlorhydrate, salicylate, maléate, benzoate, éthanedisulfonate, fumarate et glycolate. Le brevet américain n° US 6,031,004 décrit des sels dibasiques de metformine dans lesquels le rapport molaire metformine : : acide dibasique est de 2 : :1, comme par exemple les sels dibasiques de fumarate et de succinate.

En général, dans les compositions pharmaceutiques connues, la metformine est incluse sous la forme d'un sel de metformine tel que le chlorhydrate, le chlorophénoxyacétate ou encore le 4,4'-méthylènebis(3-hydroxy-2-naphthoate), ce dernier sel étant communément appelé embonate.

La metformine est un principe actif qui n'exerce pleinement son activité normoglycémiante ou hypoglycémiante que lorsqu'il est administré à des doses unitaires supérieures à 500 mg, voire même supérieures à 800 mg.

Diverses préparations pharmaceutiques à base de metformine, sous forme de comprimés pour l'administration orale ont été décrites.

Celles qui sont couramment commercialisées se présentent sous la forme de comprimés pelliculés ou enrobés, ou de comprimés sécables, ces comprimés étant classiquement dosés de 500 mg à 850 mg de metformine.

Un des inconvénients techniques de la metformine, pour la préparation de comprimés, est la faible compressibilité de ce principe actif, associé à un faible pouvoir liant.

Afin de compenser les inconvénients ci-dessus de la metformine, il a été proposé de fabriquer des comprimés par un procédé incluant une étape de granulation sèche ou par un procédé de compression directe, comme dans les demandes de brevets américains n° US 2003/0021841 et n° US 2003/0104049. La demande n° US 2003/0021841 concerne des comprimés à libération contrôlée dans le temps. Dans la demande n° US 2003/0104049, on résout le problème de trop grande taille des comprimés à base de metformine en excluant expressément toute utilisation d'un agent lubrifiant, tel que le stéarate de magnésium.

Dans la demande PCT n° WO 03/039527, on résout le problème de la grande taille des comprimés, résultant de la faible compressibilité de la metformine, en combinant (i) un polymère hydrophile non ionique, comme une hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire entre 180 000 et 250 000 avec (ii) un polymère hydrophile anionique, comme la carboxyméthylcellulose sodique.

Dans le brevet américain n° US 6,117,451, on résout le problème de fabrication de comprimés à base de metformine par la mise en œuvre d'un procédé comprenant une unique étape de compression directe d'une combinaison complexe de chlorhydrate de metformine et d'au moins huit excipients, parmi lesquels l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, le phosphate de calcium dibasique et le dioxyde de silicium colloïdal. Selon une caractéristique essentielle des comprimés décrits dans ce brevet, le chlorhydrate de metformine est incorporé sous la forme de particules ayant une taille allant de 70 μm à 110 μm , caractéristique sans laquelle il n'est pas possible de réaliser l'étape de compression directe. Les comprimés fabriqués selon l'enseignement de ce brevet possèderaient un temps de désintégration court, bien qu'aucune donnée qualitative ou quantitative concernant le profil de dissolution de la substance active n'est précisée.

De manière générale, même s'il existe des procédés satisfaisants permettant de fabriquer, à partir de diverses combinaisons adaptées de metformine et d'excipients, des comprimés à base de ce principe actif ayant les propriétés mécaniques recherchées, les problèmes techniques de fabrication de comprimés possédant un équilibre des caractéristiques mécaniques de (i) bonne conservation de l'intégrité physique des comprimés au cours du temps de stockage et de (ii) désintégration rapide de ces comprimés en contact avec une solution aqueuse, au moment de leur utilisation n'ont jamais été complètement surmontés.

Ainsi, les comprimés à base de metformine qui sont commercialisés aujourd'hui ont de bonnes propriétés de conservation au stockage. En revanche, ces comprimés connus se désintègrent difficilement lors de leur utilisation.

En conséquence, l'ensemble des comprimés à base de metformine qui sont commercialisés aujourd'hui entraîne, lors de leur administration par voie orale une gêne importante pour les patients, plus particulièrement pour les patients âgés, qui représentent plus de 60% des patients traités, pour les enfants, mais aussi pour les patients qui sont affectés d'une pathologie de la voie bucco pharyngée. Dans la pratique, les patients sont couramment dans l'obligation de procéder à une désintégration manuelle au moins partielle du comprimé, par exemple par pilage du comprimé à l'aide d'un couvert ou d'un cul de verre, pour former une poudre grossière du comprimé, préalablement à l'ingestion du médicament.

Afin de surmonter les problèmes généraux liés à l'administration des comprimés conventionnels à base de metformine décrits ci-dessus, on a proposé de remplacer la forme pharmaceutique solide par des préparations pharmaceutiques sous forme liquide, qui peuvent être administrées plus aisément, comme cela est décrit dans la demande PCT n° WO 02/11716. Toutefois, le prix de revient d'une telle formulation sous forme liquide est plus élevé que celui de la forme pharmaceutique sous forme de comprimés. De plus, le volume de liquide qui doit être administré est important. En outre, il est connu que les formes pharmaceutiques sous forme liquide sont beaucoup moins stables que les formes comprimés. Enfin, si l'administration d'une formulation liquide s'avère plus confortable pour le patient, la compliance d'une formulation liquide, c'est à dire l'adhésion des patients à sa

prescription, n'est pas améliorée, par rapport aux formulations de comprimés connues.

Il existe donc un besoin, dans l'état de la technique, pour des formulations galéniques à base de metformine qui permettraient de résoudre les inconvénients techniques associés aux formulations connues, qu'elles soient sous forme solide ou liquide..

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

Les inconvénients techniques décrits précédemment pour les diverses formulations connues à base de metformine sont désormais résolus selon la présente invention, qui a pour objet de nouvelles formulations solides dispersibles, en particulier hydrodispersibles et orodispersibles à libération immédiate de ce principe actif.

Il a été mis au point, selon l'invention, une composition pharmaceutique solide à base de metformine qui permet la réalisation de comprimés non enrobés et non pelliculés qui ont de bonnes propriétés de conservation au stockage, qui se désintègrent en un temps très court au contact d'une solution aqueuse, y compris l'eau et la salive, et qui permettent une libération rapide du principe actif après administration orale ou dispersion préalable dans une solution aqueuse. Plus spécifiquement, la composition pharmaceutique qui a été mise au point permet la fabrication de comprimés à base de metformine qui se désintègrent après un temps d'immersion dans l'eau inférieur à 3 minutes, comme mesuré selon la norme établie par la Pharmacopée Européenne (4^{ème} édition). Cet effet de désagrégation immédiate est obtenu notamment du fait de l'utilisation, pour fabriquer les comprimés de l'invention, de granules de la composition pharmaceutique ayant une taille inférieure à 710 µm.

Les caractéristiques du comprimé final hydrodispersible et orodispersible ci-dessus ont été atteintes, selon l'invention, grâce à la mise au point d'une combinaison particulière du ou des principe(s) actif(s) et des excipients qui est définie dans la présente description.

Selon les monographies générales de la Pharmacopée Européenne, un comprimé dispersible, ou hydrodispersible, consiste en un comprimé non enrobé, ou en un comprimé pelliculé, destiné à être dispersé dans l'eau avant l'administration, en donnant une dispersion homogène (Pharmacopée

Européenne, Section 4.4, page 3646). Un comprimé orodispersible est un comprimé non enrobé destiné à être placé dans la bouche où il se disperse rapidement avant d'être avalé (Pharmacopée Européenne, Section 4.4, page 3646).

5 Un comprimé orodispersible se désintègre, ou désagrège, dans l'eau R à 37°C en moins de 3 minutes.

Un comprimé dispersible se désintègre, ou désagrège, dans l'eau R à 15°C-25°C en moins de 3 minutes.

10 De plus, un comprimé dispersible se désagrège en donnant des particules dispersées dont aucune n'a une taille supérieure à 710 µm.

Pour déterminer le temps de désintégration ou désagrégation d'une composition pharmaceutique conforme à l'invention, après sa mise en forme en des comprimés dispersibles, on procède comme dans l'essai référencé « 2.9.1. » décrit dans la Pharmacopée Européenne (4^{ème} édition).

15 Comme indiqué ci-dessus, les comprimés dispersibles se désagrègent en leurs particules constitutives en moins de trois minutes dans l'eau R, selon l'essai « 2.9.1 » de la Pharmacopée Européenne. (4^{ème} édition).

20 De plus, lorsqu'on place deux comprimés dispersibles conformes à l'invention dans 100 ml d'eau R, et qu'on agite jusqu'à dispersion totale des particules contenues dans ces comprimés, la dispersion de particules ainsi obtenue est homogène et traverse en totalité un tamis d'une ouverture de maille nominale de 710 µm (Pharmacopée Européenne, 4^{ème} édition, Section 4-4).

25 Comme cela sera détaillé plus loin dans la description, les comprimés selon l'invention ne comprennent aucun enrobage ni aucun pelliculage. De plus, les comprimés fabriqués à partir de la composition pharmaceutique selon l'invention ont, pour un dosage donné de metformine, une taille identique, sinon inférieure, aux comprimés antérieurement connus.

30 En particulier, on a montré que les objectifs poursuivis par l'invention étaient atteints, pour une composition pharmaceutique dont le poids total n'excède pas 1,6 fois le poids total de metformine contenue dans celle-ci, éventuellement présentée sous la forme de l'un de ses sels, du fait de l'utilisation de quantités relatives appropriées d'agent(s) liant et d'agent(s) désintégrant(s), pour la fabrication de comprimés dépourvus de tout agent de
35 pelliculage ou d'enrobage.

L'invention a pour objet une composition pharmaceutique solide dispersible et orodispersible à libération rapide se présentant sous la forme de particules d'une taille inférieure à 710 μm , contenant le principe actif metformine, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- 5 a) de 65% à 90% en poids du principe actif metformine, éventuellement sous la forme d'un sel, ou d'une combinaison du principe actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant.
- b) de 0,5 à 4% en poids d'un agent liant ou d'une combinaison d'agents liants;
- 10 c) de 1% à 12% en poids d'un agent désintégrant ou d'une combinaison d'agents désintégrants;
- d) de 0% à 10% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants ;
- e) de 0,05% à 3% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison
- 15 d'agents édulcorants ; et
- f) un ou plusieurs excipients additionnels,

les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

20 Par rapport aux compositions connues pour la fabrication de comprimés, la composition pharmaceutique selon l'invention comprend au moins un agent édulcorant, ce qui est de nature à considérablement améliorer la compliance de cette composition, compte tenu de la forte amertume du principe actif metformine.

25 Ainsi, une autre caractéristique importante de la composition pharmaceutique selon l'invention est la présence, dans cette composition, d'une quantité appropriée d'au moins un agent édulcorant, afin de masquer le goût amer prononcé de la metformine. La composition pharmaceutique selon l'invention peut comprendre une combinaison de deux, trois ou quatre agents édulcorants, dès lors que le pourcentage en poids de la combinaison

30 d'agents édulcorants va de 0,005 % à 3%, par rapport au poids total de la composition.

Afin de compléter l'effet organoleptique de l'agent édulcorant ou de la combinaison d'agents édulcorants, la composition pharmaceutique selon l'invention comprend avantageusement aussi un agent d'arôme ou une

35 combinaison d'agents d'arôme.

Ainsi, selon un mode de réalisation préférentiel de la composition pharmaceutique selon l'invention, les caractéristiques organoleptiques sont encore améliorées par l'addition d'un agent d'arôme ou d'une combinaison d'agents d'arôme.

5 Ainsi, selon un premier mode de réalisation particulier, la composition pharmaceutique selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend aussi de 0,01% à 6% en poids d'un agent d'arôme, ou d'une combinaison d'agents d'arôme, par rapport a poids total de la composition.

De préférence, le ou les agent(s) liant(s) est (sont) choisi(s) parmi la
10 polyvinylpyrrolidone, la carboxyméthylcellulose sodique, l'acide alginique, l'hydroxypropylméthylcellulose et l'oxyde de polyéthylène.

Comme polyvinylpyrrolidone, on choisit préférentiellement une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 (p. ex. Kollidon® 30), ou encore celles
15 commercialisées sous les désignations Kollidon® 25, Kollidon® 90 F, Plasdone® K-29/32, Plasdone® K-90 D/M, Povidone® K-90.

Comme carboxyméthylcellulose sodique, on choisit préférentiellement celles commercialisées sous les désignations Blanose®; Akucell®, Nymcel® ;

20 Comme hydroxypropylméthylcellulose, on choisit préférentiellement celles considérées sous les désignations Meocel®ES. Metolose.

Comme oxyde de polyéthylène, on choisit préférentiellement Polyox® WSR N-10.

De préférence, que le ou les agent(s) désintégrant(s) est (sont)
25 choisi(s) parmi la croscarmellose sodique, la polyvinylpyrrolidone réticulée, le glycolate d'amidon sodique, l'amidon de blé ou de maïs et l'amidon prégélatinisé.

Comme croscarmellose sodique, on choisit préférentiellement celui commercialisé sous la désignation l'AC6Di-SOL®, Pharmacel XL ;
30 Primellose®, Solutab®, Nymcel ZSX.

Comme polyvinylpyrrolidone réticulée, on choisit préférentiellement celles commercialisées sous les désignations Kollidon® CL, Kollidon® CL-M, Polyplasdone® XL, Polyplasdone® XL-10, Polyplasdone® INF-10.

Comme glycolate d'amidon sodique, on choisit préférentiellement celui
35 commercialisé sous la désignation Explotab® ; Primopel®.

Comme amidon on choisit préférentiellement l'amidon maïs.

Comme amidon prégélatinisé, on choisit préférentiellement ceux commercialisés sous les désignations Lycatab® C ou Lycatab® PGS ou encore C*Pharm® DC 93000 ; Starch®1500.

5 De préférence, le ou les agent(s) diluant(s) est (sont) choisi(s) parmi le lactose, le mannitol, la cellulose, la cellulose microcristalline et le carbonate de calcium.

Comme cellulose microcristalline, on choisit préférentiellement parmi celles commercialisées sous les désignations Vivapur® 99, Vivapur® 101,
10 Vivapur® 102, Vivapur® 200, Avicel® PH 101, Avicel® PH 102, Avicel® PH 105, Avicel® PH 200, Tabulose® 101, Tabulose® 102, Tabulose® 250 Vivapur® 12 ; Vivapur® 20 ; Vivapur® 301 ; Vivapur® 302 ; Avicel® PH 112 ; Avicel® PH 113 ; Avicel® PH 301 ; Avicel® PH 302 ; Avicel® PH 103.

De préférence, le ou les agent(s) édulcorant(s) est (sont) choisi(s)
15 parmi le gluconate, l'aspartame, le cyclamate, le saccharinate de sodium, le xylitol et le maltitol.

De préférence, le ou les agent(s) d'arôme est (sont) choisi(s) parmi un arôme de fruit, un arôme menthe, un arôme anis, un arôme miel, un arôme vanille, un arôme thé, et un arôme verveine. Selon une caractéristique
20 importante, le ou les agents d'arômes inclus dans une composition pharmaceutique conforme à l'invention sont dépourvus d'effet sur la glycémie.

Notamment, on utilise le ou les agents d'arôme suivants : abricot, abricot-orange, agrumes, ananas-noix de coco, anis, banane, cacao,
25 caramel, caramel-fruit, cassis, cerise, cerise griotte, cerise-framboise, citron, citron-vert, essence d'orange, fleur d'oranger, fraise, framboise, fruit de la passion, fruits de la forêt, fruits du verger, fruits rouges, fruits rouges/caramel, grenadine, groseille, jus d'orange, mandarine, mangue, menthe, menthe poivrée, menthe-eucalyptus, miel, mirabelle, mûre, myrtille,
30 pamplemousse, pêche, poire, pomme, prune, pulpe d'orange, raisin, réglisse, romarin-oranger, thé, vanille, verveine ou violette.

Préférentiellement, l'agent d'arôme est adsorbé sur un support approprié, puis incorporé, dans une composition pharmaceutique selon l'invention, sous la forme d'une poudre du support préalablement imprégné.
35 Tout type de support conventionnel en pharmacie peut être utilisé pour

l'agent d'arôme, comme par exemple une poudre de silice, d'amidon ou de cellulose.

Dans une composition pharmaceutique selon l'invention, la metformine, ou le sel de metformine, se présente avantageusement sous la forme de particules solides ayant une granulométrie inférieure 100 μm . L'utilisation d'une metformine ayant une granulométrie inférieure à 100 μm permet la fabrication finale de comprimés par un procédé simple et rapide comprenant essentiellement une étape de compression directe de la composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, en présence d'une quantité appropriée d'un agent lubrifiant. De préférence, la quantité appropriée de l'agent lubrifiant va de 0,01% à 1% en poids, par rapport au total de la composition.

Par « granulométrie » d'une poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention, on entend la taille moyenne des grains qui la constituent. La taille moyenne des grains peut être mesurée par toute technique conventionnelle connue en soi. Notamment, l'homme du métier peut avoir recours à une mesure de la granulométrie à laser du type Beckman Coulter® ou Malvern®, comme cela est décrit dans les exemples.

Les sels de metformine sont préférentiellement choisis parmi, les sels de phosphate, sulfate, chlorhydrate, salicylate, maléate, benzoate, éthanedisulfonate, fumarate, succinate, chlorophénoxyacétate, embonate et glycolate.

L'utilisation d'une quantité de 0,5% à 3,5% en poids de l'agent liant ou de la combinaison d'agents liants permet de lier efficacement entre eux les granules de principe actif, lequel est pratiquement dépourvu de pouvoir liant en lui-même.

De plus, l'utilisation de 1% à 12% en poids d'un agent désintégrant ou d'une combinaison d'agents désintégrants permet de contribuer de manière essentielle aux caractéristiques mécaniques de désintégration en solution aqueuse des comprimés qui sont ensuite fabriqués.

L'ensemble des agents désintégrants spécifiés dans la présente description peuvent être mis en œuvre pour la fabrication de comprimés ayant la qualité de comprimés dispersibles et orodispersibles, qui ont de bonnes propriétés de conservation au stockage et les propriétés requises de

désintégration rapide en leurs particules constitutives, après mise en contact avec l'eau ou une solution aqueuse.

Toutefois, certains agents désintégrants, tels que la polyvinylpyrrolidone, particulièrement la polyvinylpyrrolidone ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000, sont ceux qui permettent l'obtention des meilleurs résultats.

Notamment, on a montré que lorsque l'on utilise un agent désintégrant tel que de l'amidon de maïs pré-gélatinisé, ou partiellement pré-gélatinisé, par exemple le Lycatab® C ou le Lycatab® PGS, les comprimés qui sont ensuite fabriqués, bien que conformes à l'invention, possèdent des irrégularités de masse et de dureté. Un tel effet est montré notamment pour la composition de l'invention décrite dans les exemples 5, 6, et 8 à 10.

De plus, une quantité d'agent désintégrant supérieure à celle prescrite entraîne un allongement inacceptable du temps de libération de la metformine. C'est la raison pour laquelle l'utilisation d'un agent désintégrant dans des pourcentages en poids supérieurs à 12% doit être évité. Pour l'obtention des meilleurs résultats, il est avantageux d'utiliser une quantité de l'agent désintégrant ou de la combinaison d'agents désintégrants qui ne dépasse pas 6% en poids, par rapport au poids total de la composition.

Egalement, une proportion trop grande d'agent diluant peut entraîner des inconvénients concernant les propriétés de conservation lors du stockage, les propriétés de désintégration lors du contact avec l'eau, et les propriétés de libération du ou des principe(s) actif(s). De préférence, la quantité d'agent diluant n'est pas supérieure à 8% en poids, par rapport au poids total de la composition.

Afin de compléter l'effet hypoglycémiant ou normoglycémiant de la metformine, pour le traitement du patient, la composition pharmaceutique selon l'invention comprend, en association avec la metformine, également un second principe actif hypoglycémiant, parmi les principes actifs hypoglycémiants connus, qui sont actifs à faible dose, tels que le gliclazide, le gliplizide, le maléate de rosiglitazone et le chlorpropamide. Dans une composition pharmaceutique conforme à l'invention, le second principe actif hypoglycémiant est présent, de préférence, en une quantité allant de 0,01% à 10% en poids, par rapport au poids total de la composition, dans la combinaison de 65% à 90% en poids de l'association de principes actifs.

Selon un mode de réalisation particulier de la composition pharmaceutique de l'invention celle-ci est caractérisée en ce qu'elle comprend :

- 5 a) de 65% à 80% en poids du principe actif metformine, éventuellement sous la forme d'un sel ou d'une combinaison du principe actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant;
 - b) de 0,5% à 4% en poids d'une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 ;
 - 10 c) de 1% à 10% en poids d'une polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble dans l'eau ;
 - d) de 0,5% à 10% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents liants;
 - e) de 0,05% à 3% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison d'agents édulcorants ; et
 - 15 f) un ou plusieurs excipients additionnels,
- les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

De manière tout à fait préférée, afin de préparer des comprimés ayant les caractéristiques mécaniques et de désintégration optimales, la composition pharmaceutique de l'invention, après désintégration dans l'eau, ne comprend aucune particule issue de la désintégration ayant une taille supérieure à 710 μm . On comprend que chaque granule issu de la désintégration du comprimé est constitué (i) d'un noyau interne comprenant le principe actif en association avec le ou les excipients appropriés, et (ii) une

20 couche externe comprenant l'agent édulcorant en association avec le ou les excipients appropriés.

Avantageusement, afin d'atteindre les caractéristiques mécaniques et les caractéristiques de libération immédiate du principe actif qui sont recherchées, le noyau interne représente de 75% à 85% en poids, par rapport au poids total de la composition et la couche externe représente de

30 15% à 25% en poids, par rapport au poids total de ladite composition.

De manière tout à fait préférée, la metformine est incluse dans le noyau interne en association avec l'agent liant, de préférence la polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris

35 entre 44 000 et 54 000, le noyau pouvant en outre, dans certains modes de

réalisation, également comprendre un ou plusieurs autres excipients appropriés, principalement un ou plusieurs autres agents liants et, dans certaines formes de réalisation, également un agent édulcorant ou une combinaison d'agents édulcorants ainsi que, le cas échéant, un agent d'arôme ou une combinaison d'agents d'arôme.

De manière tout à fait préférée, la couche externe comprend les excipients qui vont conférer au comprimés à fabriquer leurs caractéristiques mécaniques et les caractéristiques de libération du principe actif, à savoir essentiellement l'agent désintégrant ou la combinaison d'agents désintégrants, de préférence la polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble dans l'eau. C'est aussi dans la couche externe qu'est inclus l'agent édulcorant ou la combinaison d'agents édulcorants. De préférence, l'agent d'arôme ou la combinaison d'agents d'arômes sont aussi inclus dans la couche externe. Enfin, au moment de la fabrication du comprimé, on ajoute une quantité appropriée d'un agent lubrifiant ou d'une combinaison d'agents lubrifiants à la couche externe.

Le ou les agents lubrifiants sont de préférence choisis parmi le stéarate de magnésium, l'acide stéarique et ses dérivés, le stéaryl fumarate de sodium et le benzoate de sodium.

Le benzoate de sodium peut être utilisé aussi comme agent conservateur et anti-bactérien.

Ainsi, selon une mode de réalisation préférentiel des granules de la composition pharmaceutique de l'invention, la metformine est comprise en totalité dans le noyau interne desdits granules.

L'invention a aussi pour objet une composition pharmaceutique telle que définie précédemment, laquelle composition est constituée, respectivement de :

(i) un noyau interne comprenant :

a) de 65% à 80% en poids du principe actif metformine, éventuellement sous la forme d'un sel ou d'une combinaison du principe actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant; et

b) de 0,5% à 4% en poids d'un agent liant ou d'une combinaison d'agents liants;

et

(ii) une couche externe non pelliculée comprenant :

a) de 0% à 10% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants ;

b) de 1% à 10% en poids d'un agent désintégrant ou d'une combinaison d'agents désintégrants; et

5 c) de 0,05% à 3% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison d'agents édulcorants ;

les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

10 Préférentiellement, l'agent liant est une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000.

Préférentiellement, l'agent désintégrant est une polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble dans l'eau .

15 L'invention est également relative, dans un de ses modes de réalisation préférés, à une composition pharmaceutique telle que définie précédemment, laquelle composition comprend :

(i) un noyau interne comprenant :

a) de 76% à 77% en poids du principe actif metformine, éventuellement sous la forme d'un sel ; et

20 b) de 2,5% à 3,5% en poids d'une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 ;
et

(ii) une couche externe non pelliculée comprenant :

a) de 6,5% à 7,5% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants ;

25 b) de 4,5% à 5,5% en poids d'une polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble dans l'eau ; et

c) de 0,5% à 2,5% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison d'agents édulcorants ;

30 les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

La présente invention concerne aussi une composition pharmaceutique telle que définies ci-dessus, caractérisée en ce qu'elle est constituée de :

(i) un noyau interne comprenant :

35 a) 76,92% en poids du principe actif chlorhydrate de metformine ; et

b) 3,08% en poids d'une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 ;

et

(ii) une couche externe non pelliculée comprenant :

5 a) 7% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants ;

b) 5% en poids d'une polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble dans l'eau ;

c) 2% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison d'agents édulcorants ;

10 d) 5% en poids d'un agent d'arôme ou d'une combinaison d'agents d'arôme; et

e) 1% en poids d'un agent conservateur ;

les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

15 Comme cela a déjà été mentionné précédemment, la metformine se présente préférentiellement sous la forme d'un sel choisi parmi les sels de phosphate, sulfate, chlorhydrate, salicylate, maléate, benzoate, éthanedisulfonate, fumarate, succinate, chlorophénoxyacétate, embonate et glycolate.

20 La composition pharmaceutique telle qu'elle est décrite en détail ci-dessus est utilisée pour la fabrication de comprimés hydrodispersibles à base de metformine, selon l'un quelconque des différents procédés de fabrication de comprimés connus dans l'état de la technique.

L'invention a donc aussi pour objet un comprimé pharmaceutique non pelliculé et non enrobé, hydrodispersible, caractérisé en ce qu'il est constitué
25 d'une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus.

On a montré que les comprimés fabriqués à partir de la composition pharmaceutique selon l'invention pouvait être stockés pendant plusieurs mois, sans changement important de leur caractéristiques mécaniques de
30 dureté, contrairement à de nombreuses formulations de metformine sous forme de comprimés connues antérieurement. Ainsi, avec des comprimés préparés à l'aide des compositions pharmaceutiques connues, on observe une augmentation importante de la dureté des comprimés au cours du temps de stockage. Notamment, avec certains comprimés conventionnels ayant
35 une dureté initiale, après fabrication, de l'ordre de 100 N, la dureté pouvait

aller jusqu'à 500 N après plusieurs mois de stockage, ce qui obligeait le patient à piler le comprimé pour obtenir une poudre grossière du médicament qui puisse être ingérée par voie orale, éventuellement après mise en suspension préalable dans de l'eau ou dans une solution aqueuse quelconque. En effet, l'accroissement au cours du temps de la dureté des comprimés conventionnels entraîne simultanément une dégradation importante des caractéristiques de désintégration de ces comprimés, qui ne consistent donc pas en des comprimés hydrodispersibles ou orodispersibles, selon la définition de la Pharmacopée Européenne.

10 Au contraire, la combinaison spécifique de principe(s) actif(s) et d'excipients de la composition pharmaceutique selon l'invention, surtout lorsqu'elle se présente sous la forme d'une composition pharmaceutique sous forme de granules possédant chacun le noyau interne et la couche externe décrits précédemment, permet la fabrication de comprimés dont les caractéristiques de dureté ne varient pas au cours du temps de stockage, 15 lesquels, en conséquence, lors de leur utilisation par le patient, possèdent les caractéristiques requises par la Pharmacopée Européenne pour être qualifiés de comprimés dispersibles, en particulier hydrodispersibles, et orodispersibles.

20 De préférence, chaque comprimé selon l'invention comprend une quantité de metformine, éventuellement présentée sous la forme de l'un de ses sels, allant de 300 mg à 1500 mg, avantageusement de 400 mg à 1200 mg, de préférence de 500 mg à 1000 mg. Un comprimé selon l'invention peut ainsi contenir une quantité de metformine, éventuellement présentée sous la 25 forme d'un sel, de 500 mg, 700 mg, 850 mg, 1000 mg ou 1100 mg.

Selon une caractéristique essentielle, du fait de la combinaison qualitative et quantitative spécifique en principe actif et excipients de la composition pharmaceutique définie ci-dessus, il n'est pas requis de recouvrir un comprimé à base de metformine selon l'invention d'une 30 quelconque couche d'enrobage ou de pelliculage externe.

Notamment, un enrobage ou un pelliculage destiné à masquer l'amertume de la metformine n'est pas nécessaire, du fait de la présence du ou des agents édulcorants et éventuellement également du ou des agents d'arôme.

En second lieu, compte tenu des bonnes caractéristiques mécaniques et des bonnes caractéristiques de libération du principe actif des comprimés réalisés à partir de la composition pharmaceutique de l'invention, un film d'enrobage ou de pelliculage protecteur constituerait un inconvénient, car il
5 serait susceptible de modifier lesdites caractéristiques mécaniques ou de profil de libération du principe actif. En effet, l'utilisation d'un agent d'enrobage ou de pelliculage aurait pour effet d'augmenter considérablement le temps de désintégration du comprimé en ses granules constitutifs, au contact avec l'eau ou une solution aqueuse.

10 Avantageusement, un comprimé conforme à l'invention possède une résistance à la rupture supérieure à 100 N et se disperse dans l'eau distillée à 20°C en moins de 10 minutes, mieux en moins de 5 minutes et encore mieux en moins de 3 minutes.

De manière tout à fait préférée, un comprimé selon l'invention a une
15 résistance à la rupture supérieure à 110 N et même supérieure à 120 N.

De manière tout à fait préférée, un comprimé selon l'invention se disperse dans l'eau distillée à 20°C en moins de 2 minutes, mieux en moins de 1,5 minutes et encore mieux en moins de 1 minute.

La composition qualitative et quantitative en principe actif et excipients
20 de la composition pharmaceutique selon l'invention rend possible la fabrication de comprimés, à partir de cette composition, selon différents procédés, respectivement des procédés par granulation sèche ou par granulation humide, ou encore des procédés par compression directe.

Pour la mise en œuvre d'un procédé de fabrication de comprimés
25 comprenant une étape de granulation, que ce soit par voie sèche ou par voie humide, on utilise de préférence la metformine ou son sel sous la forme de granules dont la granulométrie est inférieure à 100 μm . L'étape de granulation permet d'accroître la densité de noyau contenant le principe actif.

Comme cela est classique, pour fabriquer un comprimé selon
30 l'invention, on ajoute en dernier lieu une quantité appropriée d'un agent lubrifiant ou d'une combinaison d'agents lubrifiants aux granules, avant l'étape de compression finale, afin de minimiser le phénomène d'adhérence des comprimés à la surface du poinçon.

Ainsi, l'invention a aussi pour objet un procédé pour préparer un comprimé pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- 5 a) préparer le noyau (i) tel que défini précédemment, par granulation humide d'un mélange des quantités appropriées de metformine, éventuellement sous la forme d'un sel, et de la polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 ;
- b) sécher les granulés obtenus à l'étape a) ;
- 10 c) ajouter aux granules obtenus à l'étape b) le mélange d'excipients constituant la couche externe (ii) telle que définie précédemment ; et
- d) réaliser une compression des granules obtenus à l'étape c).

L'invention est également relative à un procédé pour préparer un comprimé pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce qu'il

15 comprend les étapes suivantes :

- a) préparer le noyau (i) tel que défini précédemment, par granulation sèche d'un mélange des quantités appropriées de metformine, éventuellement sous la forme d'un sel, et de la polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et
- 20 54 000 ;
- b) compacter les granules secs obtenus à l'étape a) ;
- c) ajouter aux granules obtenus à l'étape b) le mélange d'excipients constituant la couche externe (ii) telle que définie précédemment ; et
- d) réaliser une compression des granules obtenus à l'étape c).

25 La présente invention concerne aussi un procédé pour préparer un comprimé pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- a) préparer un mélange des constituants du noyau (i) tel que défini ci-dessus, par granulation sèche d'un mélange des quantités appropriées
- 30 de metformine, éventuellement sous la forme d'un sel, et de la polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 ;
- b) ajouter aux granules obtenus à l'étape a), le mélange d'excipients constituant la couche externe (ii) telle que définie ci-dessus ; et
- 35 c) réaliser une compression des granules obtenus à l'étape b).

Ce dernier procédé de fabrication de comprimés est utilisé de préférence lorsque la metformine ou son sel se présente sous la forme de particules ayant une granulométrie supérieure à 100 µm.

La présente invention est en outre illustrée, sans pour autant y être limitée, par les exemples suivants.

EXEMPLES

Exemple 1 : Composition dispersible de Metformine HCl 1 000 mg - Procédé de granulation humide

1. Ingrédients

- Metformine HCl
- Povidone K30 (KOLLIDON® 30)
- Crosspovidone (KOLLIDON® XL)
- Arôme orange-pamplemousse
- Aspartam
- Stéarate de magnésium

2. Mode opératoire :

- La Metformine HCl est introduite dans un mélangeur granulateur haute vitesse de type ROTOLAB®.
- La povidone est solubilisée dans de l'eau purifiée (25 % m/m).
- L'opération de granulation est réalisée dans le ROTOLAB® équipé d'un axe d'agitation de type tripale et par incorporation de la solution de povidone sur le principe actif. L'opération est complétée par une quantité suffisante d'eau afin d'obtenir un grain de qualité satisfaisante.
- Le grain ainsi obtenu est séché en lit d'air fluidisé de type Mini GLATT pendant environ 5 minutes à 40° C dans le but d'obtenir un grain d'humidité résiduelle proche de 1,0 pour cent.
- Le grain est calibré à l'aide d'un granulateur oscillant de type ERWEKA équipé d'une grille en acier inoxydable de diamètre d'ouverture de maille 1,0 mm.
- Le grain calibré est introduit dans une cuve de mélangeur de poudre à retournement de type TURBULA ou équivalent.
- L'arôme, l'édulcorant et le désintégrant sont ajoutés au mélange.
- La durée du mélange est fixée à 10 minutes environ.

- Le lubrifiant est ajouté au mélange et la durée du mélange est de 1 minute environ.
- Le mélange final ainsi obtenu est introduire dans la trémie d'alimentation de la machine à comprimer rotative de type MR6 équipée d'un poinçon de forme 20x9,5.

3. Caractéristiques du comprimé :

- Masse moyenne : 1 100 mg
- Dureté : 160 N
- Désagrégation : 53 secondes
- Finesse des particules (< 710 µm) : conforme

Exemple 2 : Composition dispersible de Metformine HCl 500 mg 1 000 mg - Procédé de granulation humide

1. Ingrédients

- Metformine HCl
- Copovidone (KOLLIDON® VA 64)
- Silice hydratée
- Arôme orange
- Acide citrique
- L-HPC 11
- Stéarate de magnésium

2. Mode opératoire :

- La Metformine HCl est mélangée à la copovidone, la silice hydratée, l'arôme, l'acide citrique et la L-HPC 11 pendant 10 minutes au TURBULA.
- Le mélange est ensuite compacté puis calibré sur 3,5 mm puis 1,0 mm. Le granulé est ensuite mélangé au stéarate de magnésium pendant 3 minutes environ.
- Le mélange final est ensuite comprimé sur machine à comprimer rotative de type MR6 équipée d'un poinçon de forme 20x9,5.
- Une fraction du mélange final est aussi comprimée sur des poinçons de format 12R16.

3. Caractéristiques du comprimé :

- Masse moyenne : 1 200 mg
- Dureté : 250 N
- Désagréation : 1 min 30
- 5 - Finesse des particules (< 710 µm) : conforme

Exemple 3 : Composition dispersible dosée à 1 000 mg de Metformine et mg de Glipizide fabriqué par granulation humide

1. Ingrédients

- 10 - Metformine HCl
- Glipizide
- Povidone K30 (KOLLIDON® 30)
- Crosspovidone (KOLLIDON® XL)
- Arôme orange-pamplemousse
- 15 - Aspartam
- Stéarate de magnésium

2. Mode opératoire :

- La Metformine HCl et le Glipizide sont introduits dans un mélangeur
- 20 granulateur haute vitesse de type ROTOLAB®.
- La povidone est solubilisée dans de l'eau purifiée (25 % m/m).
- L'opération de granulation est réalisée dans le ROTOLAB® équipé d'un axe d'agitation de type tripale et par incorporation de la solution de povidone sur le principe actif. L'opération est complétée par une quantité suffisante d'eau
- 25 afin d'obtenir un grain de qualité satisfaisante.
- Le grain ainsi obtenu est séché en lit d'air fluidisé de type Mini GLATT pendant environ 5 minutes à 40° C dans le but d'obtenir un grain d'humidité résiduelle proche de 1,0 pour cent.
- Le grain est calibré à l'aide d'un granulateur oscillant de type ERWEKA
- 30 équipé d'une grille en acier inoxydable de diamètre d'ouverture de maille 1,0 mm.
- Le grain calibré est introduit dans une cuve de mélangeur de poudre à retournement de type TURBULA ou équivalent.
- L'arôme, l'édulcorant et le désintégrant sont ajoutés au mélange.
- 35 - La durée du mélange est fixée à 10 minutes environ.

- Le lubrifiant est ajouté au mélange et la durée du mélange est de 1 minute environ.
- Le mélange final ainsi obtenu est introduire dans la trémie d'alimentation de la machine à comprimer rotative de type MR6 équipée d'un poinçon de forme 20x9,5.

3. Caractéristiques du comprimé :

- Masse moyenne : 1 100 mg
- Dureté : 160 N
- Désagrégation : 53 secondes
- Finesse des particules (< 710 µm) : conforme

Exemple 4 : Composition dispersible de Metformine HCl 1 000 mg - Procédé de granulation humide

1. Ingrédients

- Metformine HCl
- Povidone K30 (KOLLIDON® 30)
- Crosspovidone (KOLLIDON® XL)
- Arôme orange-pamplemousse
- Xylitol 10 (70 % m/m)
- Saccharinate de sodium 0,1 % (1 % m/m)
- Stéarate de magnésium

2. Mode opératoire :

- La Metformine HCl est introduite dans un mélangeur granulateur haute vitesse de type ROTOLAB®.
- La povidone est solubilisée dans de l'eau purifiée (25 % m/m).
- L'opération de granulation est réalisée dans le ROTOLAB® équipé d'un axe d'agitation de type tripale et par incorporation de la solution de povidone sur le principe actif. L'opération est complétée par un quantité suffisante d'eau afin d'obtenir un grain de qualité satisfaisante.
- Le grain ainsi obtenu est séché en lit d'air fluidisé de type Mini GLATT pendant environ 5 minutes à 40° C dans le but d'obtenir un grain d'humidité résiduelle proche de 1,0 pour cent.

- Le grain est calibré à l'aide d'un granulateur oscillant de type ERWEKA équipé d'une grille en acier inoxydable de diamètre d'ouverture de maille 1,0 mm.
- Le grain calibré est introduit dans une cuve de mélangeur de poudre à retournement de type TURBULA ou équivalent.
- L'arôme, l'édulcorant et le désintégrant sont ajoutés au mélange.
- La durée du mélange est fixée à 10 minutes environ.
- Le lubrifiant est ajouté au mélange et la durée du mélange est de 1 minute environ.
- Le mélange final ainsi obtenu est introduire dans la trémie d'alimentation de la machine à comprimer rotative de type MR6 équipée d'un poinçon de forme 20x9,5.

3. Caractéristiques du comprimé :

- Masse moyenne : 1 100 mg
- Dureté : 160 N
- Désagréation : 53 secondes
- Finesse des particules (< 710 μm) : conforme

Exemples 5 à 10

La composition qualitative et quantitative en principe actif et excipients des compositions des exemples 5 à 10, ainsi que les autres caractéristiques étudiées de ces compositions, sont détaillées dans le Tableau 1 ci-dessous.

- La composition pharmaceutique permettant la fabrication de comprimés possédant les meilleures caractéristiques, à la fois du point de vue de la dureté, du temps de désintégration du comprimé en solution aqueuse et du temps de libération du principe actif, est la composition de l'exemple 7.

TABLEAU I

| | Exemple 5 | Exemple 6 |
|--|--|--|
| Composition (Quantités en %) | GAL 332-01 03CDA053103 | GAL 332-02 03CV061101 |
| Phase interne | | |
| A0130 | 76,92 | 76,92 |
| Kollidon 30 poudre | 2,08 | 2,08 |
| Kollidon 30 (solution 20%) | 1,00 | 1,00 |
| Lycatab C | - | - |
| Phase externe | | |
| Cellulose microcristalline type 12 (Vivapur) | 9,00 | 7,00 |
| Arôme Orange Pamplermousse 35B250 | 4,00 | 5,00 |
| Saccharinate de sodium | 1,00 | 2,00 |
| Benzoate de sodium micronisé | 1,00 | 1,00 |
| Crospovidone (kollidon CL) | - | - |
| Lycatab C | 5,00 | 5,00 |
| Lycatab PGS | - | - |
| Poids Théorique des comprimés (mg) | 1300 | 1300 |
| Mode de séchage | étuve | étuve |
| Calibrage | 1 mm | 1 mm |
| Contrôles du Grain | 03CV052202 | 03CV060501 |
| Humidité (%) | 0,85 | 0,90 |
| Écoulement (sec) | 7,54 | 6,22 |
| Mesure du Volume apparent | | |
| masse volumique avant tassement | 0,521 | 0,51 |
| masse volumique après tassement | 0,588 | 0,58 |
| aptitude au tassement (ml) | 7 | 7 |
| Analyse granulométrique (centrage en µm) | 500 | 500 |
| Caractères | Poudre blanche d'aspect granulé, homogène, peu électrostatique | Grain blanc de taille homogène électrostatique |
| Contrôles du Mélange final | 03CV052602 | 03CV061001 |

TABLEAU 1 (suite)

| | Exemple 5 | Exemple 6 |
|--|---|--|
| Contrôle du mélange final | 03CV052602 | 03CV061001 |
| Humidité (%) | | 2,09 |
| Écoulement (sec) | | 5,04 |
| Mesure du Volume apparent | 2,47 pour 50 g | |
| masse volumique avant tassement | | 0,57 |
| masse volumique après tassement | | 0,66 |
| aptitude au tassement (ml) | | 10 |
| Analyse granulométrique (centrage en µm) | | 355 |
| Caractères | | Poudre d'aspect granulé, peu électrostatique, présence de fines, Mélange blanc/jaunâtre. Odeur Orange/Pamplemousse |
| Format de poinçons | 20X9,5 ELLIPSE ALTERNATIVE | 20X9,5 ELLIPSE ALTERNATIVE |
| Contrôles du produit fini | 03CDA053101 | 03CV061101 |
| Humidité (%) | | |
| Masse moyenne (mg) | | 129.85N |
| Uniformité de masse | | 2 min 22 sec |
| Résistance à la rupture (N) | 94 N | 1 min 57 sec |
| Dispersion | 31 sec effet "flash" | 3 min 00 sec |
| Désagrégation (Eau distillée 37°C) | | |
| Désagrégation (Eau distillée 20°C) | | |
| Contrôles dimensionnels : Epaisseur (mm) | | |
| Diamètre (mm) | | |
| Friabilité (%) | | |
| Caractères | | |
| OBSERVATIONS | Améliorer l'aromatisation et l'édulcoration en dispersion | Irrégularité masse / dureté démélange - nouvelle composition |

TABLEAU 1 (suite 2)

| Composition (Quantités en %) | Exemple 7 | Exemple 8 |
|--|--|--|
| | GAL 332-03 03VG060601 | GAL 332-04 03VG060701 |
| Phase interne | | |
| A0130 | 76,92 | 76,92 |
| Kollidon 30 poudre | 2,08 | 2,08 |
| Kollidon 30 (solution 20%) | 1,00 | 1,00 |
| Lycatab C | - | - |
| Phase externe | | |
| Cellulose microcristalline type 12 (Vivapur) | 7,00 | 7,00 |
| Arôme Orange Pamplémousse 35B250 | 5,00 | 5,00 |
| Saccharinate de sodium | 2,00 | 2,00 |
| Benzoate de sodium micronisé | 1,00 | 1,00 |
| Crospovidone (kollidon CL) | 5,00 | 2,50 |
| Lycatab C | - | 2,50 |
| Lycatab PGS | - | - |
| Poids Théorique des comprimés (mg) | 1300 | 1300 |
| Mode de séchage | étuve | étuve |
| Calibrage | 1 mm | 1 mm |
| Contrôles du Grain | 03CV052202 | 03CV052202 |
| Humidité (%) | 0,85 | 0,85 |
| Écoulement (sec) | 7,54 | 7,54 |
| Mesure du Volume apparent | | |
| masse volumique avant tassement | 0,521 | 0,521 |
| masse volumique après tassement | 0,588 | 0,588 |
| aptitude au tassement (ml) | 7 | 7 |
| Analyse granulométrique (centrage en µm) | 500 | 500 |
| Caractères | Poudre blanche d'aspect granulé, homogène, peu électrostatique | Poudre blanche d'aspect granulé, homogène, peu électrostatique |

Tableau 1 (suite 3)

| | Exemple 7 | Exemple 8 |
|---|----------------------------------|---|
| Composition (Quantités en %) | GAL 332-03 03VG060601 | GAL 332-04 03VG060701 |
| Contrôles du Mélange final | 03VG060401 | 03VG060402 |
| Humidité (%) | 2,15 pour 50 g | 1,97 pour 50 g |
| Écoulement (sec) | | |
| Mesure du Volume apparent masse volumique avant tassement masse volumique après tassement aptitude au tassement (ml) | | |
| Analyse granulométrique (centrage en µm) | | |
| Caractères | | |
| Format de poinçons | 20X9,5 ELLIPSE ALTERNATIVE | 20X9,5 ELLIPSE ALTERNATIVE |
| Contrôles du produit fini | 03VG060601 | 03VG060701 |
| Humidité (%) | 136N Dispersion environ 1 min | 114N / 95N Dispersion > 1 min / 50 sec |
| Masse moyenne (mg) | | |
| Uniformité de masse | | |
| Résistance à la rupture (N) | | |
| Dispersion | | |
| Désagrégation (Eau distillée 37°C) | | |
| Désagrégation (Eau distillée 20°C) | | |
| Contrôles dimensionnels : Épaisseur (mm) Diamètre (mm) | | |
| Friabilité (%) | | Poreux friable |
| Caractères | | |
| OBSERVATIONS | | |

TABLEAU 1 (suite4)

| Exemple 9 | | Exemple 10 |
|--|--|--|
| Composition (Quantités en %) | | |
| GAL 332-05 03VG061202 / 03CV061201 | | GAL 332-06 |
| Phase interne | | |
| A0130 | 76,92 | 76,92 |
| Kollidon 30 poudre | 2,08 | 2,08 |
| Kollidon 30 (solution 20%) | 1,00 | 1,00 |
| Lycatab C | - | - |
| Phase externe | | |
| Cellulose microcristalline type 12 (Vivapur) | 7,00 | - |
| Arôme Orange Pamplemousse 35B250 | 5,00 | 5,00 |
| Saccharinate de sodium | 2,00 | 2,00 |
| Benzoate de sodium micronisé | 1,00 | 1,00 |
| Crospovidone (kollidon CL) | - | - |
| Lycatab C | - | - |
| Lycatab PGS | 5,00 | 12,00 |
| Poids Théorique des comprimés (mg) | 1300 | 1300 |
| Mode de séchage | étuve | étuve |
| Calibrage | 1 mm | 1 mm |
| Contrôles du Grain | 03VG061102 | 03VG061102 |
| Humidité (%) | 0,94 | 0,94 |
| Écoulement (sec) | 6,12 | 6,12 |
| Mesure du Volume apparent | | |
| masse volumique avant tassement | 0,45 | 0,45 |
| masse volumique après tassement | 0,51 | 0,51 |
| aptitude au tassement (ml) | 8 | 8 |
| Analyse granulométrique (centrage en µm) | 250 | 250 |
| Caractères | Grain blanc homogène légèrement électrostatique, pulvérulent | Grain blanc homogène légèrement électrostatique, pulvérulent |

TABLEAU 1 (suite 5)

| Exemple 9 | | Exemple 10 |
|---|-------------------------------|------------|
| 03VG061201 | | 03VR061302 |
| Contrôles du Mélange final | | |
| Humidité (%) | | |
| Écoulement (sec) | | |
| Mesure du Volume apparent masse volumique avant tassement masse volumique après tassement aptitude au tassement (ml) | 2,25 pour 50 g | |
| Analyse granulométrique (centrage en µm) | | |
| Caractères | | |
| Format de poinçons | 20X9,5 ELLIPSE ALTERNATIVE | |
| | 20X9,5 ELLIPSE ALTERNATIVE | |
| Contrôles du produit fini | | |
| Humidité (%) | 03VG061202 | 03CV061701 |
| Masse moyenne (mg) | | |
| Uniformité de masse | | |
| Résistance à la rupture (N) | | |
| Dispersion | | |
| Désagrégation (Eau distillée 37°C) | | |
| Désagrégation (Eau distillée 20°C) | | |
| Contrôles dimensionnels : Epaisseur (mm) Diamètre (mm) | | |
| Friabilité (%) | | |
| Caractères | | |
| OBSERVATIONS | Dispersion trop lente | |

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique solide dispersible et orodispersible se
 5 présentant sous la forme de particules d'une taille inférieure à 710 µm,
 contenant le principe actif metformine, caractérisée en ce qu'elle comprend :

 - a) de 65% à 90% en poids du principe actif metformine, éventuellement
 sous la forme d'un sel, ou d'une combinaison du principe actif metformine
 avec un principe actif hypoglycémiant.
 - 10 b) de 0,5 à 4% en poids d'un agent liant ou d'une combinaison d'agents
 liants;
 - c) de 1% à 12% en poids d'un agent désintégrant ou d'une combinaison
 d'agents désintégrants;
 - d) de 0% à 10% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison
 15 d'agents diluants ;
 - e) de 0,05% à 3% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison
 d'agents édulcorants ; et
 - f) un ou plusieurs excipients additionnels,

les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite
 20 composition.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend
 aussi de 0,01% à 6% en poids d'un agent d'arôme, ou d'une combinaison
 d'agents d'arôme.

25
3. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que
 le ou les agent(s) liant(s) est (sont) choisi(s) parmi la polyvinylpyrrolidone, la
 carboxyméthyl cellulose sodique, l'acide alginique,
 l'hydroxypropylméthylcellulose et l'oxyde de polyéthylène.

30
4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que
 le ou les agent(s) désintégrant(s) est (sont) choisi(s) parmi la croscarmellose
 sodique, la polyvinylpyrrolidone réticulée, le glycolate d'amidon sodique,
 l'amidon de blé ou de maïs et l'amidon prégélatinisé.

35

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le ou les agent(s) diluant(s) est (sont) choisi(s) parmi le lactose, le mannitol, la cellulose, la cellulose microcristalline et le carbonate de calcium.

5 6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le ou les agent(s) édulcorant(s) est (sont) choisi(s) parmi le gluconate, l'aspartame, le cyclamate, le saccharinate de sodium, le xylitol et le maltitol.

10 7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le ou les agent(s) d'arôme est (sont) choisi(s) parmi un arôme de fruit, un arôme menthe, un arôme anis, un arôme miel, un arôme vanille, un arôme thé, et un arôme verveine.

15 8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le principe actif metformine se présente sous la forme d'un sel choisi parmi les sels de phosphate, sulfate, chlorhydrate, salicylate, maléate, benzoate, éthanedisulfonate, fumarate, succinate, chlorophénoxyacétate, embonate et glycolate.

20 9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le principe actif hypoglycémiant, lorsqu'il est présent, est choisi parmi le gliclazide, le gliplizide, le maléate de rosiglitazone et le chlorpropamide.

25 10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- a) de 65% à 80% en poids du principe actif metformine, éventuellement sous la forme d'un sel ou d'une combinaison du principe actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant;
- b) de 0,5% à 4% en poids d'une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 ;
- 30 c) de 1% à 10% en poids d'une polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble dans l'eau ;
- d) de 0,5% à 10% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents liants;

e) de 0,05% à 3% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison d'agents édulcorants ; et

f) un ou plusieurs excipients additionnels,

les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle est constituée (i) d'un noyau interne comprenant le principe actif ou la combinaison de principes actifs, en association avec un ou plusieurs excipients et (ii) d'une couche externe comprenant l'agent édulcorant.

12. Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce que le noyau interne représente de 75% à 85% en poids et en ce que la couche externe représente de 15% à 25% en poids, par rapport au poids total de la composition.

13. Composition selon l'une des revendications 11 ou 12, caractérisée en ce qu'elle est constituée, respectivement, de :

(i) un noyau interne comprenant :

a) de 65% à 80% en poids du principe actif metformine, éventuellement sous la forme d'un sel ou d'une combinaison du principe actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant; et

b) de 0,5% à 4% en poids d'un agent liant ou d'une combinaison d'agents liants;

et

(ii) une couche externe non pelliculée comprenant :

a) de 0% à 10% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants ;

b) de 1% à 10% en poids d'un agent désintégrant ou d'une combinaison d'agents désintégrants; et

c) de 0,05% à 3% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison d'agents édulcorants ;

les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

14. Composition selon la revendication 13, caractérisée en ce que l'agent liant est une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000.

5 15. Composition selon l'une des revendications 13 ou 14, caractérisée en ce que l'agent désintégrant est une polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble dans l'eau.

10 16. Composition selon l'une des revendications 13 à 15, caractérisée en ce qu'elle comprend :

(i) un noyau interne comprenant :

a) de 76% à 77% en poids du principe actif metformine, éventuellement sous la forme d'un sel ou d'une combinaison du principe actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant; et

15 b) de 2,5% à 3,5% en poids d'une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 ;

et

(ii) une couche externe non pelliculée comprenant :

20 a) de 6,5% à 7,5% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants ;

b) de 4,5% à 5,5% en poids d'une polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble dans l'eau ; et

c) de 0,5% à 2,5% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison d'agents édulcorants ;

25 les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

17. Composition selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisée en ce qu'elle est constituée de :

30 (i) un noyau interne comprenant :

a) 76,92% en poids du principe actif chlorhydrate de metformine ; et

b) 3,08% en poids d'une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 ;

et

35 (ii) une couche externe non pelliculée comprenant :

- a) 7% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants;
 - b) 5% en poids d'une polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble dans l'eau ;
 - 5 c) 2% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison d'agents édulcorants ;
 - d) 5% en poids d'un agent d'arôme ou d'une combinaison d'agents d'arôme ; et
 - e) 1% en poids d'un agent conservateur ;
 - 10 les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.
18. Comprimé pharmaceutique non pelliculé hydrodispersible, caractérisé en ce qu'il est constitué d'une composition selon l'une des revendications 1 à
- 15 17.
19. Procédé pour préparer un comprimé pharmaceutique selon la revendication 18, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :
- a) préparer le noyau (i) tel que défini dans la revendication 13, par
 - 20 granulation humide d'un mélange des quantités appropriées de metformine, éventuellement sous la forme d'un sel ou d'une combinaison du principe actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant, et de l'agent liant ;
 - b) sécher les granules obtenus à l'étape a) ;
 - 25 c) ajouter aux granules obtenus à l'étape b) le mélange d'excipients constituant la couche externe (ii) telle que définie dans la revendication 13 ; et
 - d) réaliser une compression des granules obtenus à l'étape c).
- 30 20. Procédé pour préparer un comprimé pharmaceutique selon la revendication 18, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :
- a) préparer le noyau (i) tel que défini dans la revendication 13, par
 - granulation sèche d'un mélange des quantités appropriées de metformine, éventuellement sous la forme d'un sel ou d'une combinaison du principe
 - 35 actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant, et de l'agent liant ;

- b) compacter les granules secs obtenus à l'étape a) ;
- c) ajouter aux granules obtenus à l'étape b) le mélange d'excipients constituant la couche externe (ii) telle que définie dans la revendication 13 ; et
- 5 d) réaliser une compression des granules obtenus à l'étape c).

21. Procédé pour préparer un comprimé pharmaceutique selon la revendication 18, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :


- 10 a) préparer un mélange des constituants du noyau (i) tel que défini dans la revendication 13, par granulation sèche d'un mélange des quantités appropriées de metformine, éventuellement sous la forme d'un sel ou d'une combinaison du principe actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant, et de l'agent liant ;
- b) ajouter aux granules obtenus à l'étape a), le mélange d'excipients
- 15 constituant la couche externe (ii) telle que définie dans la revendication 13 ; et
- c)) réaliser une compression des granules obtenus à l'étape b).

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITE****Désignation de l'inventeur**

| | |
|--|---|
| Vos références pour ce dossier | Q421FR |
| N°D'ENREGISTREMENT NATIONAL | 0350403 |
| TITRE DE L'INVENTION | |
| | COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOLIDE DISPERSIBLE ET/OU ORODISPERSIBLE NON PELLICULEE CONTENANT AU MOINS LE PRINCIPE ACTIF METFORMINE, ET PROCEDE DE PREPARATION. |
| LE(S) DEMANDEUR(S) OU LE(S) MANDATAIRE(S): | Alain MICHELET |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S): | |
| Inventeur 1 | |
| Nom | BESSE |
| Prénoms | Jérôme |
| Rue | Chemin des Vins Barbat |
| Code postal et ville | 33480 LISTRAC MEDOC |
| Société d'appartenance | |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

PARIS, LE 17 SEPTEMBRE 2003



MICHELET Alain
C.P.I. bm (92-1176 i)
Cabinet HARLE & PHELIP

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.